

Dwukrotny zawał niedokrwienny mózgu u chorego z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym i niedoborem białka S

Twice repeated ischemic brain infarct in patient with primary antiphospholipid syndrome and S-protein deficiency

Zofia Kazibutowska, Ewa Motta, Anna Gołba, Magdalena Stelmach-Wawrzyczek, Barbara Rogoź

Katedra i Klinika Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej, Górnośląskie Centrum Medyczne w Katowicach

Streszczenie

Nie ma jednolitej koncepcji dotyczącej roli dziedzicznego niedoboru naturalnych inhibitorów koagulacji (do których należy białko S) w występowaniu udarów niedokrwiennych u młodych osób.

W pracy przedstawiono przypadek obecnie 50-letniego mężczyzny z obciążającym wywiadem rodzinnym (matka i ojciec) w kierunku choroby zakrzepowej, u którego 3-krotnie wystąpiło zapalenie żył kończyn dolnych, a w 46 i 47 roku życia kolejne udary niedokrwienne lewego, a następnie prawego płata skroniowego. Ponadto, w wieku 24 lat przeżył kilka krótkotrwałych epizodów zaburzeń widzenia. Wykonane badania (przeciwciała antykardioplipinowe klasy IgG i IgM) pozwoliły na rozpoznanie pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego. Analiza układu krzepnięcia ujawniła niedobór białka S (50- i 45-procentowy) najprawdopodobniej o charakterze dziedzicznym, gdyż wykluczono możliwe nabyte przyczyny obniżonego stężenia tego białka.

Wydaje się, że, obok zespołu antyfosfolipidowego, niedobór białka S u wymienionego wyżej pacjenta był dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakrzepom.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, białko S, udar niedokrwienny mózgu

Abstract

There is no uniform conception dealing with the role that hereditary deficit of natural coagulation inhibitors (to which belong S-protein) plays in cases of brain ischemic infarcts in young persons. We present the case of man (at present 50 years old) with history of thrombotic disease in family (mother and father), who experienced triple inflammation of pelvic limbs veins and in his 46th and 47th years of life experienced in succeeding ischemic strokes of the left and next of the right temporal lobe. Moreover since his 24th year he had transitory episodes of sight disturbances. Examinations carried out (IgG and IgM class anticardiolipin antibodies) permitted to diagnose the primary antiphospholipid syndrome. Analysis of coagulation showed decreased serum concentration (50% and 45%) likely of hereditary nature because acquired causes of diminished serum S concentration of this protein were excluded.

It seems, that S-protein deficiency in our patient was next to antiphospholipid syndrome and additional factor favouring thrombosis.

Key words: antiphospholipid syndrome, protein S, ischemic stroke

Wstęp

Mimo znacznego rozwoju technik diagnostycznych u około 20–40% chorych nie można ustalić przyczyny dokonanego zawału niedokrwiennego mózgu. Podłożem niektórych udarów mózgu o niejasnej etiologii mogą być zaburzenia hemostazy wyrażające się między innymi niedo-

borami stężenia lub aktywności białek C, S i antytrombiny III — fizjologicznych inhibitorów krzepnięcia. Białko S jest jednołańcuchową glikoproteiną zależną od witaminy K. Przyspiesza ono inaktywację czynników Va i VIIa przez aktywowane białko C, ale może również bezpośrednio hamować aktywację protrombiny. Wyróżnia się 3 typy niedoboru białka S. Typ I, „klasyczny”, obejmuje około 50-procentowy niedobór białka całkowitego, znaczny niedobór białka wolnego i zmniejszoną aktywność białka S. W wypadku typu II stężenie białka całkowitego i wolnego jest prawidłowe, występuje natomiast zmniejszona aktywność białka S. Typ III charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością białka S przy prawidłowym stężeniu białka całko-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Zofia Kazibutowska
Katedra i Klinika Neurologii ŚAM, Górnośląskie Centrum Medyczne
40–635 Katowice
ul. Ziołowa 45/47
tel./faks: + 48 (0 32) 202 95 92
e-mail: neurologia@gcm.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 27 października 2003 r.
Zaakceptowano do druku: 8 grudnia 2003 r.

witego i obniżonym białka wolnego. Niedobór białka S może być dziedziczny (autosomalnie dominująco) oraz nabyty. Przyczyną nabytego niedoboru białka S mogą być choroby wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe, zespół nerczycowy, toczeń układowy, ciąża, a także stosowanie niektórych leków, na przykład acenokumarolu, L-asparaginy czy estrogenów [1–3].

Ze zmianami zakrzepowymi ściśle wiąże się też zespół antyfosfolipidowy, choć mechanizm prozakrzepowego działania przeciwciał antyfosfolipidowych wciąż nie jest całkowicie poznany. Przeciwciała antyfosfolipidowe to przeciwciała skierowane przeciwko antygenom fosfolipidowym, którymi są między innymi czynniki układu krzepnięcia i błona płytek krwi. Do przeciwciał antyfosfolipidowych należą przeciwciała antykardiolipinowe oraz antykoagulant tocznia. Jeśli obecności jednego z tych przeciwciał towarzyszą objawy kliniczne zakrzepicy naczyniowej lub powikłania położnicze, występuje zespół antyfosfolipidowy — najczęstsza choroba o podłożu autoimmunologicznym [2, 4]. W 1998 roku Wilson i wsp. ustalili 2 kryteria kliniczne i 2 kryteria laboratoryjne tego schorzenia. Do pewnego jego rozpoznania konieczne jest spełnienie 1 kryterium klinicznego i 1 laboratoryjnego. Kryteria kliniczne zespołu antyfosfolipidowego to zakrzepica tętnic, żył lub drobnych naczyń w obrębie jakiegokolwiek narządu lub tkanki, przy wykluczonym procesie zapalnym ścian naczyń, oraz powikłania położnicze obejmujące samoistne poronienia, obumarcie płodu lub przedwczesny poród. Do kryteriów laboratoryjnych zalicza się: obecność przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG i/lub IgM w mianach średnich lub wysokich stwierdzanych co najmniej 2-krotnie w odstępie nie krótszym niż 2 tygodnie oraz stwierdzenie antykoagulantu tocznia zgodnie z tymi samymi zasadami [5].

Przeciwciała antyfosfolipidowe występują u około 30–50% pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym oraz w innych chorobach autoimmunologicznych. Mogą być obecne w przebiegu kiły, gruźlicy, zakażeń wirusowych (w tym HIV), chorób nowotworowych (też hematologicznych), paraproteinemii, a także w następstwie stosowania leków, między innymi: chloropromazyny, fenotiazyny, fenytoiny, hydralazyny czy prokainamidu. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą również występować rodzinnie, dziedzicząc się autosomalnie dominująco [4, 6–14].

Zespół antyfosfolipidowy, któremu towarzyszy inne schorzenie, określa się jako wtórny, w przeciwieństwie do samoistnego, pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego. Należy także podkre-

ślić, że przeciwciała antyfosfolipidowe mogą się również pojawić u niewielkiego odsetka osób zdrowych (3–5%) oraz, z tendencją wzrostową, u osób w podeszłym wieku (ok. 10%) [6, 12].

Poniżej przedstawiono przypadek obecnie 50-letniego pacjenta z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym i niedoborem białka S, u którego 2-krotnie wystąpił udar niedokrwienny mózgu.

Opis przypadku

Mężczyzna 50-letni, inżynier. W 19 roku życia podczas badań okresowych stwierdzono u niego dodatni odczyn VDRL. Mając 24 lata, przeżył kilka krótkotrwałych epizodów zaburzeń w polu widzenia. Od 35 roku życia 3-krotnie wystąpiło u niego zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych (leczzone nadroparyną). W 46 roku życia doszło do zawału niedokrwiennego lewego płata skroniowego, a w rok później — prawego. Po pół roku jednego dnia wystąpiły 2 epizody wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

W rodzinie, zarówno u ojca, jak i u matki, kilkakrotnie wystąpiły stany zapalne żył kończyn dolnych. Ponadto ojciec, który zmarł w wieku 50 lat z powodu zapalenia płuc i opłucnej, miał niezdiagnozowane zmiany skórne na twarzy.

Następstwem obydwu udarów mózgu są obecnie: zaburzenia pamięci nieznacznego stopnia, śladowa afazja amnestyczna, lekkie zaburzenia orientacji przestrzennej oraz agnozja słuchowa wyrażająca się niemożnością rozpoznania przez telefon głosu rozmówcy i nierozpoznawaniem melodii.

Wyniki badań dodatkowych: OB — 18/h–100/h; morfologia i płytki krwi — prawidłowe; stężenie glikozy — w normie; czas protrombinowy, zawartość protrombiny, fibrynogen i wskaźnik INR (*international normalized ratio*) — w normie; białko S — 50%, kontrola — 45% (norma 70–123%); białko C — 97%, kontrola — 54% (norma 75–150%); antytrombina III — w normie; antygen HBS i HCV — ujemny; próby wątrobowe, nerkowe, TSH i antygen karcinoembryonalny — w normie; przeciwciała ANA, ds ANA oraz kompleksy krążące C1q i C3d — 2-krotnie ujemne; przeciwciała antykardiolipinowe IgG — 71,2 GPL (norma do 10); przeciwciała antykardiolipinowe IgM — 17,5 MPL (norma do 7); przeciwciała antykardiolipinowe kontrola: IgG — 252 j./ml (norma < 20); IgM — 6,5 j./ml (norma < 4); rentgenogram klatki piersiowej, ultrasonografia tarczycy, ultrasonografia i tomografia jamy brzusznej — bez zmian; badania elektrokardiologiczne (EKG, EKG metodą Holtera, echo serca, UKG przezprzełykowe) — bez istotnych odchyłeń; kapilaroskopia — bez zmian; badanie ultrasonograficzne kończyn dolnych metodą

duplex — naczynia układu głębokiego kończyn drożne, poszerzenie żyły podkolanowej do wysokości trójpodziału z pogrubieniem ścian, bez skrzeplin przyściennych; badanie głowy rezonansem magnetycznym (1999) — zawał niedokrwienny lewego zakrętu skroniowego środkowego; badanie głowy rezonansem magnetycznym (2000) — zawał niedokrwienny prawego płata skroniowego od zakrętu skroniowego górnego poprzez skroniowy środkowy do zakrętów potylicznych, blizna po przebyłym zawale niedokrwiennym w lewym płacie skroniowym; UDP naczyń mózgowych (3-krotnie) — bez zmian, nie zarejestrowano sygnałów mikrozatorowych; test hiperwentylacyjny — bez zmian; elektroencefalogram (kilkakrotnie) — w granicach normy; elektromiogram, potencjały wywołane somatosensoryczne, potencjały wywołane wzrokowe — w normie; konsultacja okulisty — *cataracta inc. oc. utr. Myopia oc. utr.*; konsultacja psychologiczna — zaburzenia pamięci świeżej nieznacznie stopnia, dyskretne obniżenie zdolności uczenia się, śladowa afazja amnestyczna.

Dyskusja

Rola przeciwciał antykardiolipinowych w patogenezie ostrego niedokrwienia mózgu wydaje się być niepodważalna [4, 15–17]. Zakrzepy tętnic mózgowych stanowią około 30% wszystkich epizodów zakrzepowych obserwowanych w zespole antyfosfolipidowym [18, 19].

W badaniach Zielińskiej i wsp. oceniano stężenie tych przeciwciał w surowicy 194 pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu i okazało się, że były one obecne w wysokim mianie u 25,3% chorych, natomiast w grupie 100 osób zdrowych — tylko u 6% [16].

U 81 chorych z udarem niedokrwiennym badanych przez Soaresa i wsp. średnie stężenie przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgM w surowicy było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej [17].

Przeciwciała te oznaczano również w pracy Krześniak-Bogdan i wsp. u 53 młodych osób w wieku 35–55 lat w pół roku po udarze niedokrwiennym i były one obecne u 1/3 chorych, stwarzając ryzyko powtórnego udaru [15].

Poglądy na temat roli niedoboru fizjologicznych inhibitorów krzepnięcia nie są jednoznaczne. De Lucia i wsp., badając 50 młodych pacjentów z objawami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*), zauważyli, że przy prawidłowym stanie naczyń wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych występował u nich niedobór białek S, C lub antytrombiny III oraz ich obniżona aktywność [20].

Spśród 43 chorych z udarem niedokrwiennym ocenianych przez Anzola i wsp. u 18,4% stwierdzono niedobór wolnego białka S, a u 14% — obniżenie stężenia białka C w surowicy [21]. U 10 młodych osób z zawałem obejmującym obszar tętnicy szyjnej wewnętrznej opisanych przez Martineza i wsp. przyczyną choroby był niedobór któregośkolwiek z inhibitorów koagulacji [22].

Wśród 120 młodych pacjentów ze średnią wieku 38 lat (zakres wieku 15–45 lat) z ostrym udarem niedokrwiennym lub TIA, badanych przez Muntsa i wsp., u ponad 20% wykazano nieprawidłowe stężenia fizjologicznych inhibitorów krzepnięcia w surowicy (w tym u 20 chorych występował niedobór białka S) [23].

Wyniki wymienionych badań sugerują, że idiopatyczne zaburzenia koagulacji stwierdza się u około 25% młodych osób z udarem, dlatego powinno się ich poddawać badaniu naturalnych antykoagulantów [20–25]. Niektórzy autorzy są zdania, że zaburzenia układu krzepnięcia nie wiążą się z występowaniem udarów niedokrwiennych u osób w młodym wieku, a dziedziczny niedobór naturalnych antykoagulantów jest bardzo rzadko spotykany, w związku z tym tego typu badania są mało przydatne [26–30].

Spśród 127 młodych pacjentów (średnia wieku 34,4 roku) z udarem niedokrwiennym, opisanych przez Douaya i wsp., nieprawidłowe stężenia w surowicy białek S, C lub antytrombiny III stwierdzono tylko u 9 chorych, w tym u 7 pacjentów niedobór był spowodowany infekcją, ciążą lub stosowaniem estrogenów [27]. Podobnie Amiri i wsp., badając 55 pacjentów poniżej 50 roku życia z udarem niedokrwiennym, odkryli nabyty niedobór białka S tylko u 1 chorego [26].

W badaniach Mayera i wsp., oceniających stężenie białka S u 94 chorych z udarem niedokrwiennym i w takiej samej grupie osób z innymi schorzeniami, uzyskano podobny odsetek pacjentów z niedoborem tego białka [29].

Współistnienie pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego i niedoboru białka S — dwóch stanów nadkrzepliwości predysponujących do występowania udarów niedokrwiennych — jest raczej rzadko spotykane [31, 32].

W badaniach Vrethema i wsp. poddano ocenie 53 chorych z udarem niedokrwiennym i 13 pacjentów z przemijającym niedokrwieniem mózgu przed 65 rokiem życia. W badanych grupach u 5 osób miano przeciwciał antykardiolipinowych było podwyższone, u 4 chorych stwierdzono obniżone stężenie wolnego białka S, a u 3 — niskie stężenia antytrombiny III.

Autorzy zauważyli uderzający związek między obecnością podwyższonego miana przeciwciał antykardiolipinowych i niedoborem białka S. U wszystkich 4 pacjentów z obniżonym stężeniem wolnego białka S jednocześnie były podwyższone miana przeciwciał antykardiolipinowych [32].

Podobny do opisanego przez autorów przypadek przedstawili Reyes-Iglesias i wsp. — 48-letni Hiszpan przeżył udar niedokrwienny w zakresie unaczynienia lewej tętnicy środkowej mózgu, a po 5 miesiącach pojawiły się wtórnie uogólnione napady padaczkowe. W badaniach laboratoryjnych wykazano podwyższone miano przeciwciał antykardiolipinowych oraz niedobór białka S. Chory miał dodatni wywiad rodzinny w kierunku udaru; siostra pacjenta przeżyła epizod połowiczego niedoczulicy, zaś w jej surowicy występował antykoagulant tocznia [31].

U opisanego przez autorów pacjenta niedobór całkowitego białka S był najpewniej, obok zespołu antyfosfolipidowego, dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakrzepom. Nie było możliwe oznaczenie stężenia wolnego białka S, ale nawet przy prawidłowych stężeniach całkowitego i wolnego białka S można rozpoznać niedobór tego białka w momencie stwierdzenia jego obniżonej aktywności. Niedobór białka S u przedstawionego chorego jest prawdopodobnie dziedziczny, co sugeruje wywiad rodzinny. Nabyty niedobór tego białka jest raczej wykluczony ze względu na brak chorób mogących go powodować. Również przyczynę polekową (terapia acenokumarolem) należy wyeliminować, gdyż wyjściowo stężenie białka S oznaczono przed podaniem preparatu. Natomiast obniżona aktywność białka C u wspomnianego pacjenta w badaniu kontrolnym najprawdopodobniej wiąże się ze stosowaniem acenokumarolu.

Wniosek

Mimo niejednoznacznych opinii na temat roli naturalnych inhibitorów krzepnięcia w udarach niedokrwiennych mózgu oznaczanie ich w surowicy może być pomocne w ustalaniu przyczyny udarów niedokrwiennych o niejasnej etiologii, zwłaszcza u osób w młodym i średnim wieku.

Współistnienie zespołu antyfosfolipidowego i niedoboru białka S, mimo braku innych czynników ryzyka, może powodować nawracające zmiany zakrzepowe w różnych narządach.

Piśmiennictwo

1. Coull B.M., Clark W.M.: Abnormalities of hemostasis in ischemic stroke. *Med. Clin. North. Am.* 1993, 77 (1), 77–94.
2. Musiał J.: Zespół antyfosfolipidowy. W: Łopaciuk S. red. *Zakrzepy i zatory PZWL*, Warszawa 2002, 89–104.

3. Simioni P., de Ronde H., Prandoni P., Saladini M., Bertina R.M., Girolami A.: Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance: a report of three cases belonging to three different kindreds (case report). *Stroke* 1995, 26 (5), 885–890.
4. Levine S.R., Brey R.L.: Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996, 5, 347–352.
5. Wilson W.W., Gharavi A.E., Koike T., Lockshin M.D., Branch D.W., Piette J.-C. i wsp.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 1309–1311.
6. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E., Villa A.R., Drenkard C., Cabiedes J.: Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1992, 21, 275–286.
7. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H.: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990, 40, 1190–1196.
8. Briley D.P., Coull B.M., Goodnight S.H.: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.* 1989, 25, 221–227.
9. Gorman D.G., Cummings J.L.: Neurobehavioral presentations of the antiphospholipid antibody syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993, 5, 37–42.
10. Goel N., Ortel T.L., Bali D., Anderson J.P., Gourley J.S., Smith H. i wsp.: Familial antiphospholipid antibody syndrome. Criteria of disease and evidence for autosomal dominant inheritance. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 318–327.
11. Honczarenko K., Ostanek L., Grzelec H., Fabian A., Fiedorowicz-Fabrycy J., Fryze C.: Powikłania neurologiczne u chorych z pierwotnym i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Neur. Neurochir. Pol.* 2001, 35, 3, 395–404.
12. Nahass G.T.: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid antibody syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997, 36, 149–168.
13. Montecucco C., Caporali R.: Hemocytopenias in antiphospholipid syndrome. W: Khamashta M.A. red. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* Springer-Verlag, London 2000, 20–31.
14. Sammaritano L.R.: Drug-induced antiphospholipid antibodies. W: Khamashta M.A. red. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* Springer-Verlag, London 2000, 20–31.
15. Krześniak-Bogdan M., Dobrzyńska L., Bakowska A., Banecka-Majkutewicz Z.: Przeciwciała antykardiolipinowe jako czynnik ryzyka w udarze. *Wiad. Lek.* 1998, 51, 9–10, 414–418.
16. Zielińska J., Ryglewicz D., Wierzchowska E., Lechowicz W., Hier D.B., Członkowska A.: Antiphospholipid antibodies and an independent risk factor for ischemic stroke. *Neurol. Res.* 1999, 21 (7), 653–657.
17. Soares M., Morais M.F., Soares J., Pinheiro N., Nunes A.R., Aquiar P. i wsp.: Anticardiolipin antibodies in patients with cerebral vascular accident. *Rev. Port. Cardiol.* 1998, 17 (6), 525–530.
18. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M., Ciavarella N., Mazzucconi M.G., Schinco P.C. i wsp.: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from Italian registry. *Am. J. Med.* 1996, 100, 530–536.
19. Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J., Font J., Cervera R., Lopez-Soto A. i wsp.: Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am. J. Med.* 1994, 96, 3–9.
20. De Lucia D., Renis V., Belli A., Conte M., Di Mauro C., Tortora V. i wsp.: Familial coagulation — inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischemic attacks. *J. Neurosurg. Sci.* 1996, 40 (1), 25–35.
21. Anzola G.P., Magoni M., Ascari E., Maffi V.: Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke* 1993, 24 (10), 1496–1500.
22. Martinez H.R., Rangel-Guerra R.A., Marfil L.J.: Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young patients. *Stroke* 1993, 24 (1), 19–25.
23. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W., van Kooten F., Koudstaal P.J.: Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischemia. *J. Neurol.* 1998, 245 (1), 21–25.
24. Koller H., Stoll G., Sitzer M., Burk M., Schotthler B., Freund H.J.: Deficiency of both protein C and protein S in a family with ischemic strokes in young adults. *Neurology* 1994, 44 (7), 1238–1240.
25. D'Amico D., Moschiano F., Leone M., Ariano C., Ciusani E., Erba N. i wsp.: Genetic abnormalities of the protein C system:

- shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke. *Cephalalgia* 1998, 18 (9), 618–621.
26. Amiri M., Schmidley J.W., Fink L.M., Nazarian S.M.: Is testing for inherited coagulation inhibitor deficiencies in young stroke patients worthwhile? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2000, 102 (4), 219–222.
 27. Douay X., Lucas C., Caron C., Goudemand J., Leys D.: Anti-thrombin protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1998, 98 (2), 124–127.
 28. Kristensen B., Malm J., Carlberg B., Stegmayr B., Backman C., Fagerlund M. i wsp.: Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18–44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997, 28, 1702–1709.
 29. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurlet-Jensen A., Shi T., Mohr J.P.: Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case control study. *Stroke Dallas* 1993, 24 (2), 224–227.
 30. Tosetto A., Ruggeri M., Castaman G., Rodeghiero F.: Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke. A case control study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1997, 8 (7), 397–402.
 31. Reyes-Iglesias Y., Ortiz A.A., Goitia D.M., Melendez R.: Coexistence of primary antiphospholipid syndrome and protein S deficiency in a Hispanic man with ischemic stroke. *South Med. J.* 1998, 91 (3), 296–298.
 32. Vrethem M., Dahle C., Lindahl T., Emerudh J.: Association between deficiency of free protein S and anticardiolipin antibodies in patients. *Eur. J. Neurol.* 1998, 5 (5), 49.

